

BAB I

A. Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Wattimena dkk, 1999). Keluhan dan gejala oleh pasien tuberkulosis yang sering yang dirasakan adalah berdahak yang berlangsung lebih dari dua atau tiga minggu. Berdahak timbul karena adanya peradangan akibat tuberkulosis pada saluran nafas dan paru. Banyaknya penumpukan dahak di paru ini akan menyebabkan penderitanya mengalami reflek batuk untuk mengeluarkan dahak itu (Aditama, 1994).

Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab tingginya angka kesakitan dan kematian baik di negara sedang berkembang maupun di negara maju. Menurut laporan WHO (2002) sepertiga dari populasi penduduk dunia telah terinfeksi tuberkulosis. Setiap tahun diperkirakan terdapat lebih dari 8 juta kasus baru tuberkulosis, sementara lebih kurang 2 juta orang meninggal karena penyakit ini. Diperkirakan 95% penderita tuberkulosis berada di negara berkembang, 75% penderita tuberkulosis adalah kelompok usia produktif (15-50 tahun) (Anonim, 2002). Indonesia merupakan penyumbang penyakit tuberkulosis terbesar nomor tiga di dunia setelah India dan China (Anonim, 2007).

Di Indonesia masih banyak ditemukan ketidak berhasilan dalam terapi tuberkolosis, hal ini disebabkan karena ketidak patuhan pasien dalam meminum obat secara rutin sehingga dapat menyebabkan resistensi kuman tuberkulosis terhadap obat-obat anti tuberkulosis dan kegagalan terapi. Ketidaksesuaian

pemilihan jenis obat OAT berdasarkan standar pengobatan dapat menyebabkan terjadinya kegagalan terapi dan terjadinya kekambuhan karena jenis obat yang diterima pasien tidak sesuai dengan keadaan dan perkembangan pengobatan tuberkulosisnya (Anonim, 2008).

Ketepatan pengobatan meliputi dosis, cara pemberian, frekuensi, durasi, dan kombinasi pemberian obat merupakan faktor penting yang berperan dalam mencapai keberhasilan terapi dan menghambat atau menurunkan laju peningkatan penyakit tuberkulosis. Tanpa pengobatan, setelah lima tahun 50% dari penderita tuberkulosis akan meninggal, 25% akan sembuh sendiri dengan daya tahan tubuh tinggi, dan 25% sebagai kasus kronik yang tetap menular (Anonim, 1996).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana pola pengobatan pada pasien tuberkulosis paru di instalasi rawat jalan RSUD. Dr. R. Soedjati Purwodadi periode tahun 2009. Menurut data di rumah sakit tersebut TB paru masuk dalam 10 besar penyakit yang diderita pasien di RSUD. Dr. R. Soedjati Purwodadi. Urutan TB paru masuk dalam urutan 8. Urutan untuk penyakit yang masuk dalam 8 besar adalah diabetes, infeksi saluran nafas bagian atas, stroke, skizofrenia, katarak, keratitis, konjungtivitis, tuberkulosis paru. Selain itu penelitian mengenai evaluasi pengobatan pada pasien tuberkulosis paru belum pernah dilakukan di RSUD. Dr. R. Soedjati Purwodadi sehingga penelitian tersebut perlu dilakukan.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran penggunaan obat pada pasien dewasa dengan Tuberkulosis paru di Instalasi Rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati pada tahun 2009.
2. Bagaimana kesesuaian penggunaan obat anti Tuberkulosis (OAT) di RSUD Dr. R. Soedjati tersebut dengan standar pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis Departemen Republik Indonesia tahun 2008.

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran penggunaan obat-obat anti tuberkolosis paru di Instalasi Rawat jalan RSUD Dr. R. Soedjati pada tahun 2009.
2. Mengevaluasi penggunaan obat-obat anti tuberkulosis paru di Instalasi Rawat jalan RSUD Dr. R. Soedjati pada tahun 2009 dibandingkan dengan pedoman Nasional penanggulangan Tuberkulosis Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2008.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis atau TBC adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh basil tahan asam (BTA) *Mycrobacterium tuberculosis* yang ditemukan oleh Robert Koch (1882) yang biasanya mulai didalam paru-paru dengan benjol-benjol kecil (tuberkel). Infeksi dalam basil ini umumnya terjadi melalui salura pernafasan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Basil TBC termasuk kelompok mikrobakteri, yang ditandai dengan sifatnya yaitu disatu pihak sulit diwarnai, dan jika sudah diwarnai, tidak dapat dihilangkan lagi warnanya oleh suatu asam atau alkohol dan karena itu disebut tahan asam. Masa inkubasi antara 4–6 minggu (Entjang, 1985).

2. Epidemiologi

Tuberkulosis relatif mulai langka, ini disebabkan karena tingginya standar hidup masyarakat serta kemajuan dalam cara pengobatan. Resiko tuberkulosis didasarkan atas sosial, ekonomi dan tingkat kesehatan individu. Angka kejadian tuberkulosis meningkat pada usia ekstrim (anak-anak dan orang tua) dan kelompok resiko tinggi seperti penderita DM, pecandu alkohol, pecandu obat bius, HIV, malnutrisi, kemoterapi gelandangan, orang-orang dalam penjara, dan sebagainya (Icksan dan Luhur, 2008).

Kira-kira 5 hingga 100 populasi yang baru terinfeksi akan berkembang menjadi tuberkulosis paru 1 hingga 2 tahun setelah terinfeksi. Bila mengingat kerentanan seseorang terhadap tuberkulosis, dua faktor resiko harus diperiksa. Resiko mendapatkan infeksi dan resiko berkembangnya penyakit klinis aktif setelah timbul infeksi. Resiko mendapatkan infeksi dan perkembangnya klinis penyakit bergantung pada keberadaan infeksi dalam masyarakat. Kerentanan seseorang terhadap tuberkulosis terdapat dua faktor risiko yaitu mendapatkan infeksi dan risiko berkembangnya penyakit menjadi klinis aktif setelah timbul infeksi. Risiko mendapatkan infeksi dan perkembangannya klinis penyakit bergantung pada keberadaan infeksi dalam masyarakat khususnya orang yang terkena infeksi HIV, imigran dari daerah prevalensi tinggi tuberkulosis, mereka

yang menetap di lingkungan yang berisiko tinggi untuk penularan tuberkulosis, seperti fasilitas-fasilitas perbaikan, penampungan bagi tuna wisma, rumah sakit, dan rumah-rumah perawatan.

3. **Patogenesis**

Tempat masuk kuman *M. tuberculosis* adalah saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan luka terbuka pada kulit. Kebanyakan infeksi tuberkulosis terjadi melalui udara, yaitu melalui inhalasi *droplet* (percikan dahak) yang mengandung kuman-kuman basil tuberkel yang berasal dari orang yang terinfeksi (Price dan Wilson, 2006).

Droplet yang mengandung kuman dapat bertahan di udara pada suhu kamar selama beberapa jam. Orang dapat terinfeksi kalau *droplet* tersebut tertiuap ke dalam saluran pernafasan. Selama kuman tuberkulosis masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, kuman tuberkulosis tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya, melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, saluran nafas, atau penyebaran langsung ke bagian tubuh lainnya (Anonim, 2002).

4. **Patofisiologi**

Infeksi primer diinisiasi oleh implantasi organisme di alveolar melalui *droplet* nuklei yang sangat kecil (1-5mm) untuk menghindari sel epitelial siliari dari saluran pernafasan atas. Bila terimplantasi *M. tuberculosis* melalui saluran nafas, mikroorganisme akan membelah diri dan dicerna oleh makrofag pulmoner, dimana pembelahan diri akan terus berlangsung walaupun lebih pelan. Nekrosis jaringan dan kalsifikasi pada daerah yang terinfeksi dan nodus limfe regional

dapat terjadi, menghasilkan pembentukan radiodense area menjadi kompleks ghon.

Manifestasi klinik berdasarkan pedoman nasional penggunaan tuberkulosis, gejala umum pada penyakit ini adalah batuk terus menerus dan berdahak selama tiga minggu atau lebih. Gejala lain yang sering dijumpai adalah dahak bercampur darah, sesak nafas, rasa nyeri di dada, badan lemah, nafsu makan menurun, rasa kurang enak badan (malaise), berkeringat malam walau tanpa kegiatan, serta demam meriang lebih dari sebulan. Seseorang yang diperkirakan memiliki gejala tuberkulosis paru, khususnya batuk produktif yang lama dan hemoptisis, harus menjalani foto toraks, walaupun reaksi terhadap tes tuberkulin intradermalnya negatif (Price dan Wilson, 2006).

5. Obat-obat anti tuberkulosis

a. Obat-obat primer

Obat-obat ini paling efektif dan paling rendah toksisitasnya, tetapi menimbulkan resistensi dengan cepat bila di gunakan sebagai obat tunggal. Oleh karena itu, terapi selalu di lakukan dengan kombinasi dari 2-4 macam obat, untuk kuman tuberkulosis yang sensitif. Obat anti tuberkulosis yang termasuk obat-obat primer adalah:

1) Isoniazid

Isoniazid merupakan derivat asam isonikotinat yang berkhasiat untuk obat tuberkulosis yang paling kuat terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisid terhadap basil yang tumbuh pesat. Obat ini masih tetap merupakan obat kemoterapi

terpenting terhadap berbagai tipe tuberkulosis dan selalu dalam bentuk kombinasi dengan rifampisin dan pirazinamid (Tjay dan Rahardja, 2007).

Indikasi dari isoniazid adalah tuberkulosis dalam kombinasi dengan obat lain, sedangkan kontraindikasinya adalah penyakit hati yang aktif hipersensitifitas terhadap isoniazid. Efek samping dari isoniazid adalah mual, muntah, neuritis perifer, neuritis optic, kejang, demam, purpura, hiperglikemia, dan ginekomastia.

Dosis isoniazid yang diberikan umumnya per oral, tapi dapat diberikan secara intramuscular atau intravena. Dewasa dan anak-anak: 5mg/kg (4-6mg/kg) per hari, maksimum 300mg/hari; 10mg/kg tiga kali seminggu atau 15mg/kg dua kali seminggu. Pada terapi pencegahan buat orang-orang yang ada kontak dengan penderita atau yang berada di daerah endemik penyakit tuberkulosis maka diberikan dosis 300mg/hari selama 6 bulan atau lebih, untuk anak : 5mg/kg/hari (maksimum 300mg/kg/hari) selama 6 bulan atau lebih (Anonim, 2000).

Isoniazid terjadi resistensi apabila menurunnya daya penetrasi obat atau kemampuan penyerapan obat oleh mikroorganisme (Wattimena dkk, 1999).

Isoniazid berinteraksi dengan anestetik yaitu hepatotoksik mungkin di potensi oleh isofluran. Aluminium hidroksida yaitu gel yang dapat menurunkan absorpsi isoniazid dan mungkin dapat meningkatkan kadar plasma theofilin.

2) Rifampisin

Rifampisin menghambat mekanisme kerja RNA-polimerase yang tergantung pada DNA dari mikrobakteri dan beberapa mikroorganisme. Penggunaan pada konsentrasi tinggi untuk menginsibisi enzim bakteri dapat pula sekaligus menghinsibisi sintesis RNA dalam mitokondria mamalia (Wattimena dkk, 1999).

Indikasi dari rifampisin adalah tuberkulosis dan lepra sedangkan kontraindikasinya tidak boleh digunakan pada keadaan sirosis, insufisiensi hati, pecandu alkohol dan pada kehamilan muda. Efek samping pada rifampisin adalah gangguan saluran cerna, terjadi sindrom influenza, gangguan respirasi, udem, kelemahan otot, gangguan menstruasi, warna kemerahan pada urin (Anonim, 2002).

Dosis rifampisin yang diberikan umumnya pada oral 450-600mg sekaligus pagi sebelum makan. Rifampisin resistensi terhadap *M. fortuitum*. Secara in vitro mikroorganisme termasuk mikro bakteri dapat menjadi resisten terhadap obat ini. Rifampisin berinteraksi dengan antiepileptik yaitu metabolisme fenitoin dipercepat. Klaritromisin dan penghambat protease: rifampisin menginduksi enzim. Antikoagulansia yaitu obat ini dipercepat metabolismenya (nikumakon dan warfarin). Kontrasepsi oral yaitu rifampisin mempercepat katabolisme obat.

3) Pirazinamid

Pirazinamid ini bekerja sebagai bakterisida (pada suasana asam pH 5-6) atau bakteriostatis, tergantung pada PH dan kadarnya di dalam darah.

Pirazinamid dengan spektrum kerjanya sangat sempit dan hanya meliputi *M. tuberculosis*, berdasarkan pengubahannya menjadi asam pirazinat oleh enzim pyrazinamidase yang berasal dari basil TBC. Begitu PH dalam makrograf diturunkan, maka kuman yang berada di sarang infeksi yang menjadi asam akan mati (Tjay dan Rahardja, 2007).

Indikasi dari pirazinamid adalah tuberkulosis dalam kombinasi dengan obat lain sedangkan kontraindikasi gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, diabetes. Dosis pirazinamid diberikan dua atau tiga bulan pertama yaitu 25mg/kg/hari (20-30mg/kg/hari), 35mg/kg (30-40mg/kg/hari), 35mg/kg (30-40mg/kg) 3 x seminggu, 50mg/kg(40-60mg/kg) dua kali seminggu (Anonim, 2000).

Efek samping dari pirazinamid adalah hepatotoksitas, termasuk demam anoreksia, hepatomegali, ikterus, gagal hati, mual, muntah, artralgia, anemia, urtikaria. Pirazinamid resistensi terhadap *M. tuberculosis* terhadap obat ini dapat cepat timbul selama pemberian, oleh sebab itu sebaiknya penggunaannya dalam kombinasi. Pirazinamid berinteraksi dengan antagonis efek probenesid dan sulfinpirazan (Wattimena dkk, 1999).

4) Etambutol

Derivat etilendiamin berkhasiat spesifik terhadap *M. tuberculosis* dan *M. atipis'* tetapi pada dosis terapi kurang efektif dibanding obat-obat primer. Dengan mekanisme kerjanya adalah penghambatan sintesa RNA pada kuman yang sedang membelah, juga menghindarkan terbentuknya *mycolic acid* pada dinding sel (Tjay dan Rahardja, 2007).

Indikasi dari etambutol adalah tuberkulosis dalam kombinasi dengan obat lain, sedangkan kontraindikasinya anak di bawah 6 tahun, neuritis optik, gangguan visual. Efek samping dari etambutol adalah neuritis optik, buta warna merah/hijau, neuritis primer (Anonim, 2002).

Dosis yang diberikan untuk etambutol adalah oral sehari pakai 20-25mg/kg/hari selalu dalam kombinasi dengan INH, intravena 1 dd 15mg/kg dalam 2 jam (Anonim, 2000).

Resistensi etambutol timbul apabila digunakan secara tunggal tidak dengan kombinasi dengan antibiotik lain. Etambutol dapat berinteraksi dengan sulfonamid di mana efek urikosurik dari sulfonamid dapat tidak timbul karena pengaruh etambutol (Wattimena dkk, 1999).

5) Streptomisin

Saat ini sudah jarang digunakan kecuali untuk kasus resistensi, kadar obatnya dalam plasma harus diukur terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Aminoglikosida ini bersifat bakterisida dan tidak diserap melalui saluran cerna sehingga harus diberikan secara parenteral. Toksisitasnya merupakan keberatan besar karena dapat merusak saraf otak yang melalui organ keseimbangan dan pendengaran (Tjay dan Raharja, 2007).

b. Obat-obat sekunder

Obat-obat sekunder diberikan untuk tuberkulosis yang disebabkan oleh kuman yang resisten atau bila obat primer menimbulkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi. Termasuk obat sekunder adalah kapreomisin, sikloserin,

makrolide generasi baru (asotromisin dan klaritromisin), quinolon dan protionamid (Anonim, 2000).

Tabel 1. Jenis, Sifat dan Obat Antituberkulosis (Anonim^b, 2008)

Jenis OAT	sifat	Dosis yang di rekomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3x seminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	8 (4-6)	10 (8-12)
Rifampisin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamid (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomisin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Etambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

Tabel 2. Dosis Untuk Paduan Obat Antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap Untuk Kategori I (Anonim^b, 2008)

Berat badan	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-75 kg	2 tablet 4 KDT	2 tablet 2 KDT
38-54 kg	3 tablet 4 KDT	3 tablet 2 KDT
55-70 kg	4 tablet 4 KDT	4 tablet 2 KDT
≥71 kg	5 tablet 4 KDT	5 tablet 2 KDT

Tabel 3. Dosis Paduan Obat Antituberkulosis Kombipak Untuk Kategori 1 (Anonim^b, 2008)

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Dosis perhari / kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet Isoniazid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @ 250 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48

Kategori 1 (2HRZE / 4H3R3) paduan obat anti tuberkulosis ini diberikan untuk pasien baru TB paru dengan basil tahan asam positif, pasien TB paru dengan basil tahan asam negatif foto toraks positif dan pasien TB ekstra paru.

Tabel 4. Dosis Untuk Paduan Obat Antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap Untuk Kategori 2 (Anonim, 2008^b)

Berat badan	Tahap intensif tiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E (400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37 kg	2 tab 4 KDT + 500 mg Streptomisin inj	2 tab 4 KDT	2 tab 2 KDT + 2 tab Etambutol
38-54 kg	3 tab 4 KDT + 700 mg Streptomisin inj	3 tab 4 KDT	3 tab 2 KDT + 3 tab Etambutol
55-70 kg	4 tab 4 KDT + 1000 mg Streptomisin inj	4 tab 4 KDT	4 tab 2 KDT + 4 tab Etambutol
≥71 kg	5 tab 4 KDT + 1000 mg inj	5 tab 4 KDT	5 tab 2 KDT + 5 tab Etambutol

Tabel 5. Dosis Paduan Obat Antituberkulosis Kombipak Untuk Kategori 2 (Anonim^b, 2008)

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Tab Isoniazid @ 300 mg	Kab Rifampisin @ 400 mg	Tab Pirazinamid @ 500 mg	Etambutol		Streptomisin injeksi	Jumlah hari/kali menelan obat
					Tab @ 250 mg	Tab @ 400 mg		
Tahap intensif (harian)	2 bulan	1	1	3	3	-	0,75 gr	56
	1 bulan	1	1	3	3	-	-	28
Tahap lanjutan (dosis 3x seminggu)	4 bulan	2	1	-	1	2	-	60

Kategori 2 (2HR2ES/HR2E/5H3R3E3) paduan obat anti tuberkulosis ini diberikan untuk pasien basil tahan asam positif yang telah diobati sebelumnya kemudian pasien mengalami kekambuhan, pasien gagal dalam pengobatan, dan pasien dengan pengobatan setelah putus berobat.

Tabel 6. Dosis kombinasi Dosis Tetap Untuk Sisipan (Anonim^b, 2008)

Berat badan	Tahap intensif tiap hari selama 28 hari RHZE (150/75/400/275)
30-37 kg	2 tablet 4 KDT
38-54 kg	3 tablet 4 KDT
55-70 kg	4 tablet 4 KDT
≥71 kg	5 tablet 4 KDT

Tabel 7. Dosis Obat Antituberkulosis Kombipak Untuk Sisipan (Anonim^b,2008)

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Tab Isoniazid @ 300 mg	Kab Rifampisin @ 450 mg	Tab Pirazinamid @ 500 mg	Tab Etambutol @ 250 mg	Jumlah hari/kali menelan obat
Tahap intensif (dosis/harian)	1 bulan	1	1	3	3	28

Obat anti tuberkulosis sisipan kombinasi dosis tetap ini diberikan selama paduan paket untuk tahap intensif kategori 1 yang diberikan selama sebulan (28 hari).